

Aspectos generales

1. **Epidemiología.** Las enfermedades malignas del tracto genital constituyen, aproximadamente, el 20% de los cánceres viscerales en las mujeres. Su incidencia y mortalidad, de acuerdo con el sitio primario de aparición, se muestran en la Tabla 1-1.

diagnósticos de Papanicolaou a citológica de Papanicolaou ha disminuido enormemente la morbilidad y la mortalidad. La toma citológica de Papanicolaou ha sido cuestionada debido a la frecuencia de los cánceres cervical y endometrial.

[illegible]

precursos; menos convenientes para la realización anual de la citología es el 10%, a un 20% bajo circunstancias óptimas. La unión escamocolumnar, donde se origina la lesión, se encuentra en la zona de transición, donde se origina el cáncer cervical, retrocede hacia arriba y hacia el interior del cuello en la edad avanzada y este proceso disminuye la utilidad del raspado cervical por sí solo en el diagnóstico. Se debe tomar la muestra mediante aspirado del orificio cervical con una pipeta de cristal, y raspar la circunferencia exocervical de la unión escamocolumnar con una espátula de madera dividida en dos secciones, uno para raspar la zona de transición y el otro para raspar la zona ectocervical. Los especímenes se extienden en portaobjetos limpios de cristal y se tiñen inmediatamente. Las citologas exclusivamente vaginales probablemente continúan se gradúan según el sistema de Papanicolaou al diagnóstico.

Las tomas citológicas
Bethesda, como sigue:

Dentro de los límites normales.

[illegible]

teja de tipo I (con ...
telial de alto grado; corresponden
les escamosas intraepitelial de alto grado; corresponden
a las siguientes clases III y IV).

Y 3 y el carcinoma *in situ* (CIS, antigua clase V)

Carcinoma de células escamosas

genitales femeninos

Otras localizaciones	100
1999 y 27 200 muertes en 1999	

Los cánceres del futuro

B. La evaluación del estadio es necesaria independientemente de la existencia de la lesión una vez que se ha comprobado histológicamente la existencia de la lesión.

1. Exploraciones pélvicas y rectales (para determinar si los anexos y la pared pélvica están afectados).
2. Recuento hematológico, electrolitos séricos, y pruebas de función renal y hepática.
3. Radiografía de tórax (en busca de metástasis pulmonares).
4. Rastreo óseo (si la historia, la exploración física, o los análisis sanguíneos sugieren una anomalía).
5. Pielografía intravenosa (en busca de una obstrucción ureteral o una desviación).
6. Ecografía abdominal y TC (para delimitar las áreas anormales).
7. Sigmoidoscopia con biopsia de las áreas anormales y enema de bario (en busca de la afectación de la mucosa, o para comprobar la existencia de una masa).
8. Cistoscopia con biopsia de las áreas anormales (en busca de la afectación de la mucosa de la vejiga), en los cánceres de la vulva, vagina, cérvix o endometrio.
9. Evaluación citológica de las secreciones.

3. Evaluación de la efectividad de las intervenciones.

III. Tratamiento de las distorsiones sexuales relacionadas con el tratamiento. Las personas con trastornos de ansiedad y depresión que se someten a cirugía de próstata o de mama tienen dificultades para llevar a cabo las actividades de la vida diaria y las relaciones sexuales. El tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresión puede mejorar la calidad de vida y la satisfacción sexual.

A. Abordaje de la paciente

- A. **Abordaje de la paciente**
 - ① Informar de los cambios en la función sexual de forma directa, preferiblemente antes de llevar a cabo el tratamiento. Se debe incluir a la pareja de la paciente, antes de llevar a cabo la actividad sexual actual, y sobre los temores que la paciente o su pareja pudieran tener sobre la enfermedad o su tratamiento. Se debe tranquilizar, específicamente, a las pacientes e informadas de que la cáncer no es contagioso, de que la existencia de un pequeño sarrogrado tras las relaciones no es peligroso, y de que es deseable una vida sexual normal en la mayoría de las pacientes tras la terapia. Véase el Capítulo 26 para la discusión de estos aspectos.
 - ② **Problemas sexuales específicos**
 - ① **Tras el tratamiento con RT.** Las pacientes que reciben radiación extensiva continúan su actividad sexual durante el tratamiento.

B. Problemas asociados al tratamiento con RT.

- a. **Radiación con haces externos.** Las pacientes con cáncer de cuello uterino deben ser advertidas para que continúen su actividad sexual durante el tratamiento, lo que prevendrá la aparición de estenosis vaginal. Debido al tratamiento de sequedad vaginal, la paciente debe utilizar vaselina u otros lubricantes. Los estrógenos son útiles también para el tratamiento de la sequedad vaginal en pacientes con cáncer cervical.
- b. **Implantes radiactivos.** Las pacientes con implantes radiactivos deben ser advertidas para que eviten las relaciones sexuales hasta que transcurran dos semanas desde el final del tratamiento. Se recomienda la relación manual hasta el orgasmo como sustituto temporal de la relación sexual.

c. La **estenosis vaginal secundaria a la RT** puede hacer imposible la penetración. Esta complicación se puede prevenir, a menudo, con la dilatación y lubricación durante el tratamiento. La estimulación manual, la relación anal, y el sexo oral son otras alternativas. Con la reconstrucción quirúrgica mediante la excisión del tejido cicatricial, y la colocación de un injerto de piel se pueden conseguir excelentes resultados.

- ② **Tras una histerectomía radical** la cúpula vaginal puede estar acortada, produciendo dispareunia. La reconstrucción vaginal suele proporcionar excelentes resultados. Alternativamente, la mujer puede colocar sus cadenas sobre una almohada para proporcionar un mejor ángulo de penetración, o llevar ésta a cabo desde detrás, lo que puede ser más cómodo. Si estas medidas no son satisfactorias, la colocación de las manos lubricadas en la base del pene puede dar la sensación de una vagina más larga.
- ③ **Tras una vulvectomía** se puede extirpar el principal órgano sensorial para la estimulación manual. Se debe advertir a la mujer de esta circunstancia y su pareja debe ser instruida para estimular otras zonas erógenas.
- ④ **Tras una exenteración pélvica**, el médico debe enfatizar la necesidad de permitir un tiempo adecuado para lograr la cicatrización de las heridas, y el ajuste de las ostomías. Después, el manejo de la sexualidad es el recomendado para la estenosis vaginal (véase Sec. B.1.c.). Las pacientes deben ser advertidas de que la reconstrucción vaginal puede llevarse a cabo durante la exenteración.
- ⑤ **Tras una vaginectomía**, la reconstrucción se realiza, a menudo, en el momento de la cirugía primaria. Tanto la función reproductiva como la sexual se pueden preservar, generalmente, tras el tratamiento del cáncer vaginal. El ginecólogo es quien debe determinar cuándo se pueden reanudar las relaciones sexuales.

IV. Cáncer localmente avanzado en la pelvis

A. **Patogénesis.** Con frecuencia aparecen metástasis pélvicas masivas en el curso de los cánceres ginecológicos y urológicos, carcinomas recales y algunos sarcomas. Los cánceres localmente avanzados en la pelvis producen dolor pélvico y perineal progresivos, obstrucción uretral con uremia y obstrucción linfática y venosa con edema genital y prurito. La invasión del recto o de la vejiga puede producir erosión con sangrado, salida de fragmentos del tumor por la orina o las heces y obstrucción externa de la vejiga o el intestino.

B. Tratamiento

- ① La **terapia farmacológica** es la preferida inicialmente en algunos tumores, dependiendo del sitio originario.
- ② La **RT** con frecuencia alivia los síntomas y es útil cuando el tumor no responde a la quimioterapia.
- ③ **Cirugía.** Una resección intestinal, una colostomía, o una cistostomía suprapúbica pueden aliviar la obstrucción intestinal o uretral. Se puede conseguir un *bypass* uretral con la colocación de catéteres uretrales o con una neílostomía.
- ④ **No tratamiento.** Las pacientes con enfermedad pélvica progresiva que no responde a la irradiación o a la quimioterapia generalmente mueren de uremia. La uremia suele ser la muerte menos dolorosa posible, por lo que las técnicas de derivación urinaria no se recomiendan en pacientes con síndromes dolorosos pélvicos que no responden al tratamiento o con tumores implacablemente erosivos.

V. Efectos adversos de la radiación en la pelvis

A. Cistitis por radiación

- ① Una **cistitis aguda transitoria** puede aparecer durante la radiación de la pelvis. Se debe investigar la posibilidad de aparición de una infección del tracto urinario. El uso de analgésicos y antiespasmódicos suele ser útil para aliviar el dolor (véase Cap. 5, Sec. V).
- ② La **cistitis tardía por radiación** aparece cuando se administran altas dosis curativas de RT a la vejiga urinaria, siendo precedidas de fuguras extensas. La vejiga se contrae y se vuelve fibrosa, quedando sujeta a la aparición de ulceraciones e infecciones. Los hallazgos clínicos son el aumento de la frecuencia urinaria y el desarrollo de episodios de pielonefritis o cistitis (a menudo

hemorrágica). Si el tratamiento sintomático no es exitoso, se puede requerir la realización de una cistectomía.

- B. La **vulvitis por radiación**, de tipo húmedo y descamativo, comienza, por lo general, a una dosis de unos 2.500 cGy, y puede requerir la interrupción temporal del tratamiento durante 1-2 semanas en más del 50% de las pacientes.
- C. **Proctitis por radiación.** Véase el Capítulo 30, Sec. VI.D.
- D. **Estenosis vaginal.** Véase Aspectos generales, Sec. III, B.1.c.
- E. **Efectos en las gónadas.** Véase el Capítulo 26, Sec. III.

Cáncer del cérvix uterino

I. Epidemiología y etiología

- A. **Incidencia** (Tabla 11-1). La mortalidad por cáncer de cérvix ha declinado un 50% desde los años 50, principalmente como resultado de la detección precoz y de su tratamiento.
- B. **Relación con la historia sexual.** El denominador común para el aumento del riesgo de desarrollar un cáncer cervical son las relaciones sexuales frecuentes y de inicio temprano. La incidencia es también mayor en las pacientes con historia de un primer embarazo a edad temprana, múltiples parejas sexuales e historia de enfermedades venéreas, especialmente infección por HPV.
- C. **Relación con el virus del papiloma humano (HPV).** Un gran cúmulo de evidencias apoyan la relación entre el HPV, la neoplasia cervical intraepitelial (displasia), y el carcinoma invasivo. Se ha identificado ADN del HPV mediante transcripción con análisis de Southern blot en más del 60% de los carcinomas cervicales. El ADN viral está típicamente integrado en el genoma humano, más que permaneciendo en una cápside viral intacta. Se han identificado más de 60 subtipos de HPV, los tipos 6 y 11 se asocian, por lo general, con condilomas acuminados benignos, mientras que los tipos 16, 18, 31 y 33 están asociados, más probablemente, con transformación maligna. El tipo 18 ha sido asociado con una histología pobremente diferenciada y una alta incidencia de metástasis linfáticas ganglionares. (Véase Cap. 36, Sec. IV.D.2)
- D. **Relación con el tabaquismo.** Existe la evidencia de que una historia personal de tabaquismo incrementa significativamente el riesgo de padecer un cáncer cervical.

II. Patología e historia natural

- A. **Histología.** Aproximadamente un 80% de los carcinomas cervicales son escamosos, el 18% son adenocarcinomas. Los sarcomas son raros. Se piensa que la enfermedad comienza en la unión escamocolumnar y, en apariencia, existe un *continuum* desde el CIN al carcinoma escamoso. La edad media de las mujeres con CIN es 15 años inferior a la de las mujeres con carcinoma invasivo, sugiriendo una progresión relativamente lenta. La historia natural de la infección por HPV está en parte influenciada por el sistema inmune del huésped; el que todos los estadios de CIN puedan regresar espontáneamente, permanecer sin cambios, o progresar a carcinoma invasivo, reflejan este hecho. Un pequeño porcentaje de lesiones parece que obvian esta progresión y pueden evolucionar en un período sustancialmente más corto de tiempo.
- B. **Metástasis.** A una vez que se establece un cáncer invasivo, el tumor se disemina principalmente por extensión local a otras estructuras pélvicas y, secuencialmente, por las cadenas linfáticas. Rara vez, las pacientes con tumores localmente avanzados pueden tener evidencia de presencia de metástasis sanguíneas, más a menudo en el pulmón, hígado o hueso.

III. Diagnóstico

A. Signos y síntomas

- ① Los **síntomas** del carcinoma cervical en estadio precoz incluyen secreción vaginal, sangrado y, particularmente, manchado poscoital. Los estadios más avanzados a menudo se presentan con secreción vaginal maloliente, pérdida de peso o uropatía obstructiva.
- ② **Signos.** Los hallazgos en la exploración pélvica incluyen la aparición de masas en el cérvix, áreas grises o descoloridas en el mismo, y sangrado o evidencia de cervicitis. Si hay una tumoración presente, se debe anotar la extensión; la afectación de la vagina o los parámetros son importantes factores pronósticos.

Tabla 11-2. Sistema de estadificación para el sistema cervical

Estadio	Extensión	Supervivencia a 5 años (%)
0	Carcinoma <i>in situ</i> (no invasión estromal)	100
I	Confinado estrictamente al cérvix (independientemente de la extensión al cuerpo)	80
Ia1	Carcinoma precinético (diagnosticado sólo mediante microscopio)	
Ia2	Lesiones con ≤ 3 mm de invasión del estroma	
	Lesiones detectadas microscópicamente que pueden medirse (>3.5 mm desde el epitelio basal en profundidad de invasión y ≤ 7 mm en extensión horizontal)	
Ib	Lesiones de mayores dimensiones que Ia2, puedan verse clínicamente o no	
Ib1	Lesiones de ≤ 4 cm en su mayor dimensión	
Ib2	Lesiones >4 cm en su mayor dimensión	
II	Cáncer que se extiende más allá del cérvix, pero no a la pared pélvica	60
IIa	La lesión afecta a la vagina proximal (los dos tercios superiores)	
IIb	Afectación parametral obvia	
III	El tumor se extiende a la pared pélvica, el tercio distal de la vagina, produce hidronefrosis, que el riñón sea no funcional	30
IV	El tumor se extiende más allá de la pelvis verdadera o se comprueba mediante biopsia la afectación de la mucosa rectal o vesical	5
IVa	Diseminación a los órganos adyacentes	
IVb	Metástasis a distancia	

- B. Toma citológica de Papanicolaou y biopsias. La mayoría de las pacientes con cáncer cervical son asintomáticas, y se detectan muchos casos mediante el *screening* rutinario con tomas de Papanicolaou (véase Aspectos generales, II.A). Se deben tomar especímenes mediante biopsia de todas las áreas anormales visibles, independientemente de los hallazgos de la citología. Se puede requerir una conización diagnóstica si la biopsia muestra carcinoma microinvasivo, si el grado endocervical muestra una displasia de alto grado, o si se sospecha un adenocarcinoma *in situ* en la citología.
- C. Pacientes con una citología positiva que no presentan ninguna lesión visible. Deben someterse a una colposcopia, que puede detectar el 90% de las lesiones displásicas. El colposcopio es un instrumento de aumento ($\times 10-20$)* que generalmente detecta las lesiones de clase III a clase V. Se toman biopsias de las áreas con aspecto anormal en la colposcopia.
- D. Legrado endocervical. Es preciso si la colposcopia no revela una lesión, cuando no se puede visualizar por completo la unión escamocolumnar, cuando hay células atípicas endocervicales presentes en la citología, o cuando las mujeres que han sido previamente tratadas por un CIN tienen nuevos hallazgos anormales en la citología. Si el legrado revela una displasia de alto grado, las pacientes deben someterse a una conización cervical con bisturí o con un procedimiento de electrocúter (LEEP).
- E. Los estudios diagnósticos adicionales, en las pacientes cuya biopsia muestra un cáncer, dependen de la profundidad de la invasión.

* El «punto A» y el «punto B» son términos comunes utilizados en el tratamiento del cáncer cervical. El punto A se sitúa a 2 cm proximalmente y a 2 cm lateralmente al orificio cervical. El punto B se sitúa a 3 cm lateralmente al punto A.

Lesión escamosa intraepitelial en la citología: evaluación colposcópica

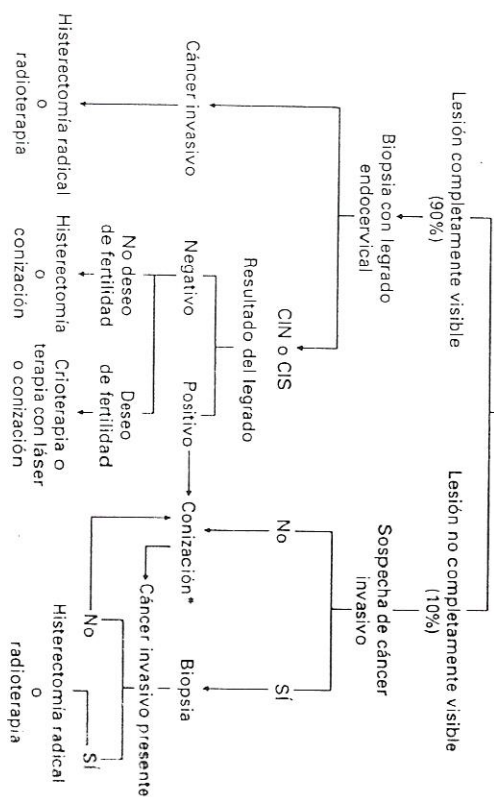


Fig. 11-1. Tratamiento de pacientes con citologías de Papanicolaou positivas y carcinoma precoz del cuello uterino. CIS = carcinoma *in situ*. (*) Si en la conización no se encuentra invasión, las pacientes son seguidas mediante tomas de Papanicolaou, biopsias o repetición de la conización, dependiendo de la paciente y de su edad.

IV. Sistema de estadificación y factores pronósticos

A. Sistema de estadificación (Tabla 11-2).

B. Los factores pronósticos en cada estadio incluyen el tamaño del tumor primario (masa tumoral), la presencia de metástasis ganglionares, y el grado tumoral. Las pacientes con tumores pobremente diferenciados tienen una mala evolución.

V. Prevención y diagnóstico precoz (véase Aspectos generales, Sec. II.A)

VI. Tratamiento*

- A. CIN 1 a 3 (incluyendo CIS). El tratamiento de las pacientes con hallazgos citológicos positivos o carcinoma precoz del cérvix se muestra en la Figura 11-1. Las modalidades de tratamiento incluyen las terapias ablativas superficiales, la exéresis con asa de diatermia y electrocoagulación (LEEP), la biopsia en cono y la histerectomía. Las lesiones CIN-1 pueden ser observadas si la paciente tiene un buen seguimiento o pueden tratarse con terapia ablativa. Las pacientes con lesiones escamosas de alto grado (CIN 2-3) son candidatas a la terapia ablativa, siempre que la zona de transformación sea visible en su totalidad en la colposcopia, la histología de las lesiones sea consistente con la citología, el legrado endocervical sea negativo y no exista una sospecha de lesión invasiva oculta. Las técnicas ablativas incluyen la criocirugía, la terapia con láser de dióxido de carbono y la electrocoagulación diatérmica. La LEEP, que supone el uso de electrodos en forma de asa con corriente eléctrica alterna para extirpar la zona de transformación bajo anestesia local, se ha vuelto el tratamiento preferido para el CIN que puede ser correctamente valorado mediante colposcopia. Se prefiere la biopsia en cono para las lesiones que no puedan ser correctamente valoradas con la colposcopia o si se sospecha un adenocarcinoma *in situ*. Si la paciente tiene otras indicaciones ginecológicas para realizar una histerectomía, se puede llevar a cabo una histerectomía abdominal extraligal (tipo I) o una histerectomía vaginal.
- B. La quimioterapia concurrente (QCT) con RT reduce la recurrencia en un 30%-50% y mejora las tasas de supervivencia a tres años en un 10%-15% en relación con el tratamiento con RT sola.

- ① La OCT está indicada en las siguientes circunstancias:
 - a. Estados I a IIa (p. ej., con afectación de los ganglios linfáticos o márgenes positivos).
 - b. Estados IIb, III y IVa.
- ② Regímenes. Varios regímenes de quimioterapia de combinación incluyendo cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) han mostrado su efectividad. Los regímenes más representativos son los siguientes:
 - a. Cisplatino, 40 mg/m² semanales durante seis semanas (con o sin 5-FU).
 - b. Cisplatino, 50 mg/m² en los días 1 y 29 y 5-FU, 1.000 mg/m² por día en infusión i.v. continua durante 4 días, comenzando en los días 1 y 29. Está siendo investigada la extensión del tratamiento a cuatro cursos.
- ③ Enfermedad en estadio I (véase Tabla 11-3).
 - ① Estados Ia1 con una invasión inferior a 3 mm puede tratarse con una conización escisional, una vez comprobado que la lesión tiene un diámetro inferior a 7 mm y no presenta invasión del espacio vascular. Una histerectomía vaginal o extratascial es también un tratamiento apropiado si no existe deseo de descendencia.
 - ② Estado Ia2. En las pacientes con enfermedad en estadio Ia2 y una invasión estromal de 3-5 mm, el riesgo de aparición de metástasis ganglionares es del 5% al 10%. Se debe realizar una linfadenectomía pélvica bilateral junto con una histerectomía radical modificada (tipo II).
 - ③ El estado Ib conlleva de un 15% a un 25% de riesgo de aparición de ganglios pélvicos positivos y debe tratarse mediante una histerectomía radical (tipo III), linfadenectomía bilateral pélvica y una evaluación de los ganglios linfáticos paraaórticos. En pacientes que son malas candidatas a la cirugía o que tienen un tumor de gran tamaño (generalmente >5 cm) se prefiere la RT. En las pacientes con hallazgos de alto riesgo (p. ej., metástasis ganglionares) se debe administrar RT postoperatoria con OCT con cisplatino o 5-FU como sensible ante la radiación.
 - ④ Enfermedad en estadio II. La enfermedad en estadio IIa se trata de la misma manera que el estado Ib. Cuando el tumor se extiende al parametrio (IIb), las pacientes deben tratarse con RT y OCT incluyendo 5-FU, cisplatino o ambos (véase Sec. B).
 - ⑤ Estados IIb y III. Cuando el parametrio (IIb), la vagina distal (III) o la pared pélvica (IIb) están afectados, no es posible dejar un margen quirúrgico claro y las pacientes deben ser tratadas con RT a dosis máximas (8500 cGy), administrada de forma externa y con braquiterapia. La OCT con 5-FU como sensibilizante mejora las tasas de supervivencia en comparación con la radiación por sí sola (véase Sec. B).
 - ⑥ Enfermedad recurrente y estadio IV de la enfermedad. El cáncer pélvico avanzado se trata en Aspectos generales, Sec. IV, y la uropatía obstructiva se expone en el Cap. 31, Sec. A.
 - ⑦ La recurrencia en la vagina inferior se puede curar en ocasiones mediante RT radical o exenteración.
 - ⑧ La exenteración pélvica puede ser considerada en la enfermedad recurrente

Tabla 11-3. Tratamiento del carcinoma cervical en estadio I

Estadio	Opciones de tratamiento
Ia1 con invasión ≤3 mm, pero sin invasión del espacio vascular o linfático	Conización terapéutica o histerectomía tipo I
Ia1 con invasión de 1-3 mm e invasión del espacio vascular o linfático	Histerectomía tipo I o II con (?) disección de los ganglios pélvicos
Ia2 con invasión de 3-5 mm	Histerectomía tipo III y linfadenectomía pélvica bilateral o RT en pacientes inoperables
Ib y IIa	Histerectomía tipo II con linfadenectomía pélvica y evaluación de los ganglios paraaórticos o RT en pacientes inoperables

VII.

A. Problemas clínicos especiales

- ① Hallazgo de cáncer en la histerectomía. El cáncer encontrado en especímenes de una histerectomía realizada por otros motivos conlleva un peor pronóstico, a menos que se trate con una cirugía adicional o RT postoperatoria de forma precoz tras la cirugía.
- ② Duda diagnóstica acerca de la presencia de un cáncer recurrente. El cáncer recurrente se manifiesta, por lo general, por dolor pélvico, particularmente en la distribución del nervio ciático, sangrado vaginal, secreción maloliente o edema de la pierna. Se debe demostrar la presencia mediante biopsia debido a que estos síntomas, e incluso los hallazgos de la exploración física son similares a los cambios por radiación. Si no se encuentra tumor mediante medidas no invasivas, un cirujano experimentado en el cáncer pélvico debe realizar una laparotomía exploradora.
- ③ Displasia postirradiación. Las tomas citológicas anormales en los exámenes de seguimiento pueden mostrar cambios displásicos postirradiación, o bien un nuevo cáncer primario. Se deben biopsiar las áreas sospechosas. Si los hallazgos biopsiados muestran cáncer, se recomienda la extirpación quirúrgica.

central confinada a la pelvis tras completar el tratamiento primario con RT cuando la enfermedad está confinada a la vejiga o el recto. La extirpación conlleva una alta mortalidad. El cáncer metastásico fuera de la pelvis y la mala condición médica general de la paciente son contraindicaciones para la extirpación. La obstrucción uretral, el edema de la pierna y el dolor ciático suelen sugerir enfermedad en la pared pélvica. Se debe abandonar la cirugía si se comprueba que el cáncer está más extendido que lo que se sospechaba clínicamente.

③ RT. La radiación sola o con agentes quimioterápicos sensibilizantes puede, ocasionalmente, curar el estado IVA de la enfermedad. La RT de haces externos se combina con radiación intracavitaria o intersticial para lograr una dosis total de unos 8.500 cGy. Si la enfermedad persiste tras la quimiorradiación, se puede realizar una exenteración.

④ La quimioterapia en la enfermedad metastásica no es curativa. Las metástasis a distancia o la enfermedad local incurable deben ser tratadas como cualquier cáncer avanzado. Una serie de fármacos quimioterápicos (p. ej., cisplatino, carboplatino, paclitaxel, bleomicina y mitomicina C) producen respuestas a corto plazo en el 40%-50% de las pacientes.

G. Complicaciones de la cirugía o RT

- ① LEOP. Aparece sangrado en un 1% a un 8% de los casos, estenosis cervical en un 1%, y, muy raramente, celulitis pélvica o abscesos anetales.
- ② Conización. Hemorragia, sepsis, interinidad, estenosis e incompetencia cervical aparecen raramente.
- ③ Histerectomía radical. Las complicaciones agudas incluyen pérdida sanguínea (media: 800 ml), fistulas del tracto urinario (1%-3%), embolismo pulmonar (1%-2%), obstrucción del intestino delgado (1%) y fiebre (25%-50%). Las complicaciones subagudas incluyen disfunción vesical transitoria (30%) y formación de litocistitis (<5%). Las complicaciones crónicas incluyen hipotonía vesical o atonía (3%) y raramente estenosis uretral.
- ④ Exenteración pélvica. La mortalidad quirúrgica es inferior al 10%. El período de recuperación postoperatorio puede ser de hasta tres meses y el movimiento masivo de fluidos que se origina a menudo requiere monitorización del estado hemodinámico. La mayor parte de la morbilidad y mortalidad se deben a sepsis, embolismo pulmonar, densificación de la herida y complicaciones intestinales, incluyendo obstrucción del intestino delgado y formación de fistulas. Se pueden reducir las complicaciones gastrointestinales utilizando segmentos no irradiados de intestino y cerrando los defectos del suelo pélvico con epiploón. La supervivencia a cinco años de las pacientes sometidas a una exenteración pélvica total es del 30% al 50%.
- ⑤ Irradiación pélvica. Proctitis por radiación o enteritis con diarrea intractable u obstrucción, cistitis, disfunción sexual debido a estenosis vaginal y sequedad, pérdida de la función ovárica, formación de fistulas y un 0,5% de mortalidad debido a lesión intestinal intractable o a sepsis pélvica (véase Aspectos generales, Sec. V).

Cáncer del cuerpo uterino

I. Epidemiología y etiología

- A. Incidencia (Tabla 11-1). El cáncer endometrial es el cáncer más común del tracto genital femenino en los Estados Unidos. El pico de incidencia aparece en la sexta y séptima décadas de la vida y el 80% de las pacientes son posmenopáusicas. La mayoría de las mujeres premenopáusicas con carcinoma endometrial tienen el síndrome de Stein-Leventhal. Menos de un 5% de todos los casos se diagnostican antes de los 40 años de edad.

B. Factores de riesgo

1. Los factores de riesgo parecen estar en relación con la exposición a estrógenos sin la oposición de los progestágenos. El riesgo de carcinoma endometrial derivado de la exposición a estrógenos exógenos se incrementa de 4 a 8 veces. El tamoxifeno actúa como un estrógeno débil. Los datos recientes sugieren que el tamoxifeno se asocia con un incremento del riesgo de padecer un cáncer endometrial del doble.
2. Condiciones médicas que producen un aumento de la exposición a estrógenos sin oposición y que se asocian con un aumento del riesgo de carcinoma endometrial son:
 - a. Enfermedad del ovario poliquístico (ciclos menstruales anovulatorios con o sin hirsutismo y otras anomalías endocrinas).
 - b. Ciclos menstruales anovulatorios.
 - c. Obesidad.
 - d. Tumores de células de la granulosa del ovario y otros tumores secretorios de estrógenos.
 - e. Enfermedad hepática avanzada.
3. Otros procesos médicos asociados con aumento de riesgo de carcinoma endometrial:
 - a. Infertilidad, nuliparidad, reglas irregulares.
 - b. Diabetes mellitus.
 - c. Hipertensión.
 - d. Historia de múltiples cánceres en la familia.
 - e. Paciente con historia de cáncer de mama o recto.

II. Patología e historia natural

- A. **Histología.** Aproximadamente un 90% de los cánceres uterinos son adenocarcinomas endometriales, y un 10% son carcinomas adenosquamosos. Un pequeño porcentaje son de células claras, de células pequeñas, carcinomas escamosos y sarcomas.
- B. **Papel de los estrógenos.** Clásicamente, los estrógenos que actúan sin oposición causan un *continuum* de cambios endometriales que van de la hiperplasia leve al carcinoma invasivo. Las investigaciones más recientes sugieren, no obstante, que la hiperplasia y la neoplasia endometriales son dos enfermedades biológicamente diferentes. Aproximadamente un 75% de las mujeres con hiperplasia endometrial sin atipia citológica responderán al tratamiento con progestágenos y no tienen un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer. La hiperplasia endometrial con atipia debe considerarse una neoplasia endometrial intraepitelial; el 80%-90% de estas pacientes responden a los progestágenos y el resto de los casos persisten.
- C. **Modo de diseminación.** Los tumores se hallan confinados al cuerpo del útero (estadio I) en el 75% de los casos. El cáncer endometrial se disemina más a menudo mediante extensión directa. La invasión miometrial profunda y la atelectación del cuello uterino se asocian con un alto riesgo de aparición de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos. Es raro encontrar ganglios paraaórticos positivos en ausencia de ganglios pélvicos positivos. La presencia de células tumorales en los lavados peritoneales sugiere la existencia de flujo retrogrado de células extirpadas a través de las trompas de Falopio. La diseminación hematológica es un hallazgo infrecuente y tardío en el adenocarcinoma, pero ocurre de forma precoz en el sarcoma, y son los pulmones los órganos más frecuentemente afectados por esta diseminación.

III. Diagnóstico

A. Signos y síntomas

1. El sangrado vaginal anormal es el síntoma más común (97%).
 - a. Las mujeres premenopáusicas con reglas largas, sangrado menstrual excesivo, o sangrado intermenstrual, deben ser evaluadas en busca de un cáncer endometrial, particularmente si tienen una historia de reglas irregulares, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, o infertilidad.
 - b. Todas las mujeres posmenopáusicas con sangrado vaginal que surge después de más de un año desde el último período menstrual, se considera que tienen un cáncer endometrial, mientras no se demuestre lo contrario. Incluso en las mujeres que reciben tratamiento con estrógenos para controlar los síntomas menopáusicos debe realizarse un estudio histológico para probar que el sangrado no se debe a un carcinoma anormal. requieren una evaluación en busca de un carcinoma endometrial si no se demuestra la presencia de un carcinoma cervical; de esta forma se diagnostican un 3% de los cánceres. El hallazgo de histiocitos atípicos, o de células endometriales normales en pacientes posmenopáusicas, o en la segunda mitad del ciclo menstrual en las pacientes premenopáusicas, requiere una evaluación histológica.
2. Los tumores extendidos localmente pueden ser palpables al examen pélvico.
3. La enfermedad avanzada es la manifestación original del cáncer en el 5% de los casos. Los síntomas incluyen ascitis, ictericia, obstrucción intestinal, o dificultad respiratoria por las metástasis pulmonares.
4. El grado endocervical y la biopsia endometrial ambulatoria se deben realizar en todas las pacientes en las que se sospeche que tengan un carcinoma endometrial. La técnica preferida es mediante el uso de un pequeño catéter de plástico flexible (p. ej., una pipeta). Se debe realizar una biopsia endometrial para una interpretación óptima. La exactitud de la toma endometrial es de, aproximadamente, un 95%-98%. Todas las pacientes sintomáticas con una biopsia negativa deben someterse a un legrado fraccionado bajo anestesia.
5. El legrado fraccionado es el método diagnóstico de elección en el cáncer endometrial. La técnica incluye el raspado del canal endocervical y, a continuación, de las paredes del útero. Si se encuentra cáncer en la evaluación histológica, el raspado fraccionado ayuda a localizar la posición del tumor. A menudo el aspecto macroscópico de las muestras sugiere la existencia de tejido canceroso, cuando es de color grisáceo o necrótico y friable.
6. Citología de Papanicolaou. Las tomas citológicas convencionales de Papanicolaou obtenidas mediante aspiración endocervical o raspado ofrecen una fiabilidad mucho menor que el legrado fraccionado o el lavado endometrial, por lo que no deben emplearse por sí solas para excluir o confirmar la presencia de un cáncer de endometrio. Solo un 50% de las pacientes con cáncer endometrial presentan células anormales en la citología.
7. La ecografía transvaginal, con o sin estudio con color del flujo sanguíneo, se encuentra, actualmente, bajo investigación. Los datos iniciales sugieren una fuerte asociación entre el espesor del endometrio y la presencia de enfermedad endometrial. El endometrio normal tiene, generalmente, un espesor menor de 5 mm, pero los falsos positivos basados en este criterio exclusivamente pueden ser excesivamente altos.
8. Evaluación de la estadificación. Véase Aspectos generales, Sec. II.B.

IV. Sistema de estadificación y factores pronósticos

- A. El sistema de estadificación se muestra en la Tabla 11-4. Si una paciente no es candidata a la cirugía, se utiliza el sistema de estadío clínico de la FIGO de 1971. Este sistema se basa en el legrado endocervical, histeroscopia, cistoscopia, proctoscopia y radiografías de tórax y esqueléticas.
- B. Factores pronósticos
1. Grado histológico e invasión miometrial. El aumento del grado tumoral y de la penetración miometrial están asociados con un aumento del riesgo de aparición de metástasis pélvicas y en los ganglios paraaórticos, de citología peritoneal positiva, metástasis en los anexos, recurrencia local en la cúpula vaginal y de diseminación hematológica, por lo que tienen gran valor pronóstico.

Tabla 11-4. Estadificación quirúrgica del cáncer del cuerpo uterino

Estadio	Extensión	Porcentaje de casos	Supervivencia a los 5 años
I	<u>Cáncer confinado al cuerpo uterino</u>	75	85
Ia	Tumor limitado al endometrio		
Ib	Invasión menor de la mitad del miometrio		
Ic	Invasión de más de la mitad del miometrio		
	G1 ¹ : bien diferenciado ($\leq 5\%$ de patrón no escamoso o de crecimiento sólido no morular)		95
	G2 ² : moderadamente diferenciado (6%-50%)		80
	G3 ³ : predominantemente sólido o indiferenciado		70
II	<u>El cáncer afecta al cuerpo y al cérvix, pero no se extiende por fuera del útero</u>	11	60
Ila	Afectación exclusivamente de las glándulas endocervicales		
Ilb	Invasión del estroma cervical		
III	<u>El cáncer se extiende por fuera del útero, pero no por más allá de la pelvis verdadera</u>	11	30
IIla	El tumor invade la serosa y/o los anexos o la citología peritoneal es positiva		
IIlb	Metástasis vaginales		
IIlc	Ganglios positivos pélvicos y/o paraaórticos		
IV	<u>El cáncer se extiende más allá de la pelvis verdadera o invade la mucosa rectal o vesical</u>	3	10
IVa	Invasión tumoral de la vejiga o de la mucosa rectal		
IVb	Metástasis a distancia, incluyendo los ganglios linfáticos intraabdominales y/o inguinales		

¹ El adenocarcinoma con diferenciación escamosa se gradúa de acuerdo con el grado nuclear del componente glandular. En los adenocarcinomas serosos, de células claras y en el carcinoma de células escamosas, toma prioridad la clasificación de acuerdo con el grado nuclear. La atipia nuclear llamativa, inapropiada para el grado arquitectural, aumenta el grado de un tumor en una unidad.

- ② **Histología del tumor.** Los tipos histológicos, ordenados de mejor a peor pronóstico, son: adenocarcinoma, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células claras y carcinoma de células pequeñas.
- ③ **Invasión del espacio vascular.** La invasión del espacio vascular es un factor pronóstico independiente para la recurrencia y muerte debida al carcinoma endometrial de cualquier tipo histológico.
- ④ **Estatus de los receptores hormonales.** El valor medio de los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RPG) es, en general, inversamente proporcional al grado histológico. No obstante, se ha visto que los niveles de RE y de RPG son indicadores pronósticos independientes y que los altos niveles corresponden a una supervivencia prolongada.
- ⑤ **Grado nuclear.** Los criterios para definir la atipia nuclear varían y la reproducibilidad intra e interobservador es pobre. A pesar de estas dificultades, varios investigadores han mostrado que el grado nuclear es un factor pronóstico más exacto que el grado histológico.

⑥ **Tamaño del tumor.** El tamaño del tumor aumenta la probabilidad de aparición de metástasis ganglionares y, por tanto, empeora el pronóstico.

⑦ **Ploidía del ADN.** Los tumores aneuploides comprenden una pequeña parte (25%) de los tumores endometriales si los comparamos con los tumores de ovario y de cérvix. La aneuploidia se asocia, no obstante, con un aumento del riesgo de recurrencia precoz y de muerte.

V. Prevención y detección precoz

A. Prevención. Se debe evitar la administración de estrógenos exógenos sin oposición en las mujeres posmenopáusicas, y las mujeres que son anovulatorias, o que tienen hiperplasia endometrial deben tratarse con progesterona administrada de forma cíclica.

B. Detección precoz. Las pacientes en las que está justificado el *screening* del carcinoma endometrial son las mujeres posmenopáusicas que reciben estrógenos exógenos; las mujeres posmenopáusicas obesas, sobre todo si tienen una historia familiar de cáncer endometrial, de mama, intestinal, o de ovario; las mujeres con historia de menopausia después de los 52 años y las premenopáusicas con ciclos anovulatorios (esto es, con enfermedad del ovario poliquístico). Las mujeres en las que debe excluirse la existencia de un cáncer de endometrio son todas las pacientes posmenopáusicas con sangrado, pólmera o células endometriales en la toma citológica de Papanicolaou; las perimenopáusicas con sangrados intermenstruales severos o que han aumentado de cantidad y las premenopáusicas con sangrado uterino anormal, especialmente si tienen ciclos anovulatorios.

VI. Tratamiento

A. Enfermedad precoz

① Cirugía

a. Histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral (HTA/SOB) es el tratamiento de elección en las pacientes con hiperplasia persistente tras el tratamiento adecuado con progestágenos, y en todas aquellas pacientes médicamente operables con carcinomas endometriales en estadios I y II con afectación microscópica del cérvix y sin aumento de éste. No es necesaria la extirpación de la cúpula vaginal. Se debe enviar para el análisis citológico todo líquido peritoneal que se encuentre; y si no se encuentra fluido, se procede a realizar un lavado con 50 ml de suero salino normal. Se reseca cualquier ganglio pélvico o paraaórtico que esté aumentado.

1) Si los ganglios no están aumentados o son negativos, y la paciente tiene un estadio Ia o Ib, con una histología grado 1 o grado 2, si el tumor es menor de 2 cm, no se necesita ningún tratamiento adicional. Las otras pacientes deben someterse a una estadificación quirúrgica completa, incluyendo la linfadenectomía pélvica.

2) En las mujeres jóvenes que tienen lesiones bien diferenciadas el uso de progestágenos a altas dosis puede ser curativo. Nosotros recomendamos la administración de medroxiprogesterona (Megace), 80-320 mg/día durante tres meses, seguida de dilatación y legrado para confirmar la respuesta. Después de la curación se debe tratar a la paciente con terapia hormonal cíclica para evitar la hiperplasia anovulatoria.

b. El estadio II se trata con una combinación de cirugía y radiación o únicamente con histerectomía, salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica bilateral. Las pacientes que tienen un cérvix agrandado por el tumor deben tratarse con una histerectomía tipo II (radical modificada); mientras que aquellas con afectación microscópica del cérvix pueden tratarse con una histerectomía extrafascial.

② Radioterapia

a. RT sola. Se utiliza únicamente en pacientes con alto riesgo de mortalidad quirúrgica debido a procesos médicos concomitantes. La tasa de supervivencia de las pacientes con estadios I o II de la enfermedad tratados sólo con RT es significativamente inferior a la de las tratadas con cirugía sola, o cirugía combinada con RT.

b. RT postoperatoria. En orden a facilitar una estadificación quirúrgica más exacta, muchos investigadores están a favor de la RT postoperatoria más que la preoperatoria.

Cáncer vaginal

- 1) Las pacientes en estadio I sometidas a una estadificación quirúrgica completa con ganglios linfáticos negativos pueden ser tratadas con radiación intracavitaria de la cúpula vaginal.
 - 2) La irradiación pélvica externa (aproximadamente 5.000 cGy) está indicada en todas las pacientes con lesiones de grado 3, estadio Ic o estadio II con enfermedad oculta.
 - 3) La radiación con un campo extendido a los ganglios paraaórticos (4.500 cGy) debe administrarse a las pacientes con metástasis comprobadas mediante biopsia a los ganglios paraaórticos, a las que presentan ganglios pélvicos positivos macroscópicamente o múltiples, a las que tienen metástasis macroscópicas en los anexos y en la enfermedad en estadio Ic de grados 2 ó 3.
- c. **RT preoperatoria**
 - 1) En ocasiones, todavía se defiende el uso de braquiterapia preoperatoria en pacientes con lesiones en estadio I de grado 3.
 - 2) El estadio clínico II (afectación del cérvix) a menudo se trata con irradiación externa prequirúrgica y radiación intracavitaria seguida, en el plazo de seis semanas, por HTASOB.
 - 3) La quimioterapia tiene un papel en el tratamiento de los cánceres endometriales precoces cuando son papilares serosos o carcinomas de células claras. Se recomienda el tratamiento con paclitaxel y carboplatino (véase Cáncer de ovario, Sec. VI.E.4, para las dosis).
- B. **Enfermedad avanzada**
 - 1) El tratamiento de la enfermedad en estadio III debe individualizarse. Se debe incluir inicialmente la HTASOB, excepto en presencia de extensión parametral, donde la radiación inicial externa e intracavitaria es más apropiada. La extirpación quirúrgica de toda la enfermedad macroscópica tiene un valor pronóstico primordially, debiendo extirparse todos los ganglios pélvicos y paraaórticos aumentados. Debe considerarse la radiación abdominal total en las pacientes con lavados peritoneales positivos o micrometástasis en el abdomen superior.
 - 2) La enfermedad en estadio IV es rara, y también se debe individualizar el tratamiento. El tratamiento suele consistir en una combinación de cirugía, RT y progestágenos. Si se extirpa el tumor, debe enviarse para la determinación de los niveles de RE y RPg. La exenteración pélvica se puede considerar en las pacientes que, ocasionalmente, tienen la extensión de la enfermedad limitada a la vejiga o el recto.
 - 3) **Tratamiento farmacológico.** En las pacientes con metástasis diseminadas, o que han sido previamente irradiadas, se puede tratar la enfermedad local recurrente con hormonas y agentes citotóxicos.
 - a. **Hormonas.** En el 20% al 40% de las pacientes aparece una respuesta a los progestágenos. La duración media de la respuesta es de un año, y la supervivencia esperada en las pacientes que responden es el doble que la de las que no lo hacen. Unas pocas pacientes viven más de 10 años, teniendo los estudios de los receptores hormonales un valor predictivo. Los fármacos más frecuentemente usados son:
 - 1) Forma de depósito de acetato de medroxiprogesterona (Depo-Provera), 1 g i.m. semanal durante seis semanas, y después mensual.
 - 2) Acetato de megesterol (Megace), 40 mg v.o., diariamente.
 - 3) Tamoxifeno, 10 mg v.o., dos veces al día.
 - b. **Quimioterapia.** Las pacientes que no responden a la terapia hormonal pueden tratarse con quimioterapia. Los regímenes que contienen platinio y doxorubicina son a menudo efectivos, pudiendo aparecer una respuesta en más del 40% de las pacientes, lo que mejora su esperanza de vida en varios meses. En los tumores papilares serosos o con otras histologías, el carboplatino y paclitaxel debe utilizarse y se debe tratar a las pacientes como si tuvieran un carcinoma de ovario avanzado. (Véase Cáncer de ovario, Sec. VI.E.4 para las dosis.)
- VII. **Problemas clínicos especiales.** La reposición hormonal en mujeres jóvenes con enfermedad en estadio I es importante para prevenir la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular. Este tratamiento no se asocia con efectos deletéreos como se temía antes. Otras complicaciones se discuten en Aspectos generales.

Siempre se debe rotar el espéculo según se retire, inspeccionando cuidadosamente la mucosa vaginal.

- ② Las tomas citológicas de Papanicolaou y las biopsias de las áreas anormales observadas en la exploración pélvica son las bases del diagnóstico. Si no se detecta ninguna lesión en presencia de una citología anormal, la aplicación de lugol y la inspección con un colposcopio pueden ser de ayuda en la identificación de las lesiones.

③ Los procedimientos de estadificación se discuten en Aspectos generales, Sec. II.B.

IV. Sistema de estadificación y factores pronósticos

- A. Sistema de estadificación. Se utilizan varios sistemas de estadificación. A pesar de su clara influencia en el pronóstico, no obstante, el volumen tumoral y la localización de la lesión primaria en la vagina no se incluyen en ningún sistema actual. Debido a que la supervivencia esperable depende del estado clínico, se han comunicado distintas tasas de supervivencia. Un sistema de estadificación representativo y la supervivencia aproximada se presenta a continuación:

Estado	Extensión	Supervivencia a cinco años (%)
0	Carcinoma <i>in situ</i>	100
I	Limitado a la vagina	70
II	Invasión de los tejidos subvaginales, pero sin extensión a la pared pélvica	50
III	Extensión a la pared pélvica	20
IV	Extensión más allá de la pelvis verdadera, o comprobación biopsica de afectación de la vejiga o el recto	<10

- B. Factores pronósticos. Generalmente, según aumenta el tamaño tumoral, empeora el pronóstico. Los cánceres localizados en la zona superior de la vagina tienen un mejor pronóstico que los situados en la vagina inferior (los tumores superiores pueden ser bastante grandes antes de invadir la musculatura y cambiar el estado de la enfermedad).

V. Prevención y detección precoz

- A. Las tomas citológicas de Papanicolaou son la base del *screening* en la población general. Hasta un 30% de las pacientes con cáncer vaginal tienen una historia de cáncer cervical invasivo o *in situ*; estas pacientes deben ser seguidas con tomas citológicas anuales.
- B. Mujeres con historia de exposición intrauterina a DES. Debe realizarse una exploración pélvica y una citología anual desde la menarquia. Las mujeres más jóvenes que han sido expuestas al DES deben ser examinadas al primer signo de sangrado o secreción, debido a que el carcinoma de células claras puede aparecer en la infancia. Se biopsian todas las áreas sospechosas; y la palpación cuidadosa de todas las superficies mucosas es extremadamente importante.

VI. Tratamiento

A. Enfermedad precoz

- ① Cirugía. La proximidad de la vejiga, uretra y recto limita los márgenes quirúrgicos que pueden obtenerse sin recurrir a una exenteración. Además, los intentos de mantener una vagina funcional, y los aspectos psicosociales juegan un importante papel en la planificación del tratamiento:
 - a. En el tratamiento del CIS se ha empleado la extirpación de la mucosa vaginal.
 - b. La enfermedad en estadio I que afecta al tercio superior de la vagina puede tratarse con una histerectomía radical, vaginectomía parcial y linfadenectomía bilateral. En una paciente con una histerectomía previa, se puede realizar una vaginectomía radical con una linfadenectomía bilateral pélvica.

VIN = neoplasia intraepitelial de la vagina.

- c. La laparotomía exploratoria pretratamiento en las pacientes que requieren radiación permite:
 - 1) Una determinación más precisa de la extensión de la enfermedad
 - 2) Resección de los ganglios linfáticos afectados.
 - 3) Realizar la ovariectomía (transposición ovárica) para minimizar los cambios por radiación que producen infertilidad.

- d. La reconstrucción vaginal puede realizarse utilizando injertos de piel procedentes del muslo o con colgajos micodermos, generalmente del músculo gracilis.

- ② La RT es una alternativa de tratamiento en pacientes con enfermedad en estadio I; pero no hay estudios controlados que prueben que la RT sea tan efectiva como la cirugía. La radiación es el tratamiento de elección en todos los estadios elevados, por lo general se utiliza en combinación la radiación externa e intravaginal.

- ③ Quimioterapia. El fluorouracilo tópico, aplicado dos veces al día, ha sido utilizado en el CIS, aunque produce una intensa quemazón vaginal. No se han probado todavía los beneficios a largo plazo del fluorouracilo tópico, por lo que esta modalidad no puede ser recomendada como una práctica estándar.

- ④ El tratamiento con láser es útil en el estadio 0.

- B. La enfermedad avanzada se trata como el cáncer de cérvix (véase Cáncer del cuello uterino, Sec. VI.B). En pacientes por lo demás sanas, con una enfermedad en estadio IV, o una recurrencia central tras radiación previa, se puede realizar una técnica de exenteración.

- VII. Problemas clínicos especiales. La pérdida de los genitales y la estenosis vaginal se discuten en Aspectos generales, Sec. III.

Cáncer vulvar

I. Epidemiología y etiología

- A. Incidencia. Los carcinomas de la vulva constituyen del 3% al 4% de las lesiones malignas del tracto genital. La enfermedad es más frecuente en mujeres mayores de 50 años, siendo la edad media al diagnóstico de 65 años.

B. Etiología

- ① Se sospecha que los virus juegan un papel en el desarrollo de cáncer vulvar. Se ha aislado HPV de condilomas vulvares, y aproximadamente un 5% de las pacientes con cáncer vulvar tienen condilomas. Se ha demostrado la presencia de proteínas no estructurales del virus del herpes simple (tipo II) en lesiones vulvares invasivas, pero no se ha demostrado la presencia de antígenos estructurales.
- ② La neoplasia intraepitelial de la vulva (VIN), vagina (VAIN) y cérvix (CIN) aumentan el riesgo de padecer un carcinoma de la vulva.
- ③ La historia médica asociada con un aumento del riesgo de cáncer vulvar incluye la obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, diabetes gestacional, menopausia a edad precoz y nuliparidad.

II. Patología e historia natural

- A. Histología. Los tumores malignos de la vulva son carcinomas de células escamosas en más del 90% de los casos, y melanomas en un 5% a un 10%. El adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma y otros tumores constituyen el resto.
- B. Localización. Los sitios de aparición del tumor, en orden decreciente de frecuencia, son los labios mayores, labios menores, clitoris y pélvico.

C. Historia natural

- ① En el carcinoma de células escamosas no se ha visto un *continuum* del VIN al CIS y al carcinoma invasivo. La mayoría de los estudios comunican que sólo un 2% a un 4% de las lesiones VIN terminan como carcinoma invasivo. Estos cánceres tienden a crecer localmente, se diseminan a los ganglios linfáticos pélvicos superficiales y profundos y, a continuación, a los ganglios pélvicos y a los ganglios a distancia. La diseminación hematológica suele aparecer

pasar el pint del ordo

tras la afectación de los ganglios, y la muerte suele producirse por coagulación o fallo respiratorio secundario a las metástasis pulmonares.

2. El melanoma maligno de la vulva supone un 5% de todos los casos de melanoma, a pesar de la superficie comparativamente pequeña de este área (véase Cap. 16, Melanoma maligno), por lo que toda lesión vulvar pigmentada debe extirparse.

3. La enfermedad de Paget de la vulva es una lesión preinvasiva con un epitelio engrosado infiltrado por células de Paget ricas en mucina, que se derivan del estrato germinativo de la epidermis. Las investigaciones muestran que sólo de un 1% a un 2% de las pacientes con enfermedad de Paget asocian un adenocarcinoma subyacente de la vulva. Muchas publicaciones con más antiguas han reportado una incidencia más alta de adenocarcinoma con la enfermedad de Paget, pero esto es probablemente un reflejo del bajo diagnóstico de la enfermedad. La enfermedad de Paget se asocia con un cáncer primario sincrónico en otro punto del tracto genital en un 25% de las pacientes.

4. El adenocarcinoma de la glándula de Bartholino es extremadamente raro, y suele verse en mujeres mayores. La inflamación de esta glándula es rara en mujeres mayores de 50 años, y virtualmente inexistente en mujeres posmenopáusicas, por lo que la hinchazón de la misma en mujeres en este grupo de edad debe hacer sospechar la presencia de un cáncer.

5. Los carcinomas de células basales y los sarcomas de la vulva tienen historias naturales similares a la de estos tumores de cualquier otra localización.

III. Diagnóstico

A. Signos y síntomas

1. Los carcinomas de células escamosas se presentan, a menudo, con un abultamiento o una masa vulvar, que suele ir unida a una historia de prurito vulvar crónico. La lesión con frecuencia se ulcera. Pueden surgir sangrado, sobreinfección y dolor con crecimiento continuo de la tumoración.
2. La enfermedad de Paget muestra una lesión característica de color rojo aterciopelado con márgenes irregulares y sobreelevados. Las lesiones son pruriginosas con exudación secundaria y sangrado.
3. Los carcinomas de células basales y melanomas se discuten en el Capítulo 16.
4. El aumento de los ganglios linfáticos puede ser palpable en las regiones inguinales o femorales.

B. Indicaciones para la realización de una biopsia en cuña

1. Zonas de piel de color rojo, marrón oscuro o blanco.
2. Áreas firmes a la palpación.
3. Lesiones pruriginosas o sangrantes.
4. Cualquier nevus de localización genital.
5. Aumento o engrosamiento de la región de las glándulas de Bartholino, sobre todo en mujeres mayores de 50 años.

C. Evaluación de la estadificación (véase Aspectos generales, Sec. II, B).

IV. Sistema de estadificación y factores pronósticos en el carcinoma de células escamosas

A. Estadificación TNM. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), ha adoptado un sistema de estadificación TNM basado en la cirugía para evitar los problemas asociados con la valoración clínica de los ganglios linfáticos.

Estadio de la FIGO	Estadio de la TNM	Hallazgos clínicos/patológicos
I	T1N0M0	Tumor confinado a la vulva o el perineo, < 2 cm en su mayor dimensión, ganglios linfáticos negativos
II	T2N0M0	Tumor confinado a la vulva y/o el perineo, > 2 cm en su mayor dimensión, ganglios linfáticos negativos
III	T3N0M0	Tumor de cualquier tamaño con: diseminación a la uretra inferior o el ano (T3) o a los ganglios linfáticos regionales unilaterales (N1)

B. Factores pronósticos y supervivencia. La supervivencia viene determinada por el estadio, las estructuras invadidas, y la localización del tumor

1. La afectación de los ganglios linfáticos es extremadamente importante. Las metástasis a los ganglios pélvicos o paraaórticos son raras en ausencia de metástasis a los ganglios inguinales o femorales.
2. La supervivencia a cinco años en pacientes con ganglios negativos, o con un ganglio microscópicamente positivo es del 95%. En contraste, la supervivencia a cinco años con dos ganglios positivos es del 80%, y con tres o más ganglios positivos, del 15%. Nótese que el riesgo de aparición de metástasis hematogénas con tres o más ganglios positivos es del 66%, en contraste con el riesgo con dos ganglios o menos, que es sólo del 47%.

V. Prevención y detección precoz.

La historia de ruina, y la exploración física en toda mujer posmenopáusica debe incluir un cuestionario específico sobre la existencia de dolor vulvar y prurito, seguido de una cuidadosa inspección y palpación de la vulva, así como en busca de ganglios firmes o fijos. Todas las lesiones sospechosas deben biopsiarse.

VI. Tratamiento

A. La cirugía es el tratamiento de elección en las lesiones en estadio precoz

1. VIN. Excción local amplia en las lesiones pequeñas. En la variedad verrucosa se puede utilizar el laser de dióxido de carbono.
2. Enfermedad de Paget. Esta lesión se suele extender más allá de la lesión macroscópica, y requiere una excción local amplia. Si hay un adenocarcinoma subyacente suele ser aparente, pero para evitar no diagnosticar esta lesión, se debe extirpar la dermis subyacente para su evaluación histológica.
3. Carcinoma invasivo con menos de 1 mm de invasión. Excción local radical local radical (vulvectomía radical modificada), con disección de los ganglios linfáticos ipsilaterales en las lesiones lateralizadas, y disección ganglionar bilateral en las lesiones centralizadas.
4. Estadio I con una invasión mayor de 1 mm, pero menor de 5 mm. Excción local radical (vulvectomía radical modificada), con disección de los ganglios linfáticos ipsilaterales en las lesiones lateralizadas, y disección ganglionar bilateral en las lesiones centralizadas.
5. Lesiones en estadio II. Pueden tratarse con disección bilateral de los ganglios, y excción local radical (vulvectomía radical modificada) siempre que se deje, al menos, 1 cm de márgenes claros en todas las direcciones, preservando las estructuras críticas de la línea media.
 - a. Las complicaciones incluyen dehiscencia de la herida, infección local, sepsis, tromboembolismo, y edema crónico de las extremidades inferiores. Al utilizar incisiones separadas para las disecciones de los ganglios se reduce la incidencia de dehiscencia de la cicatriz y de edema de las piernas.
 - b. La linfadenectomía pélvica se reserva para pacientes con ganglios clínicamente sospechosos, o cuando se comprueba la afectación de tres o más ganglios positivos unilaterales.

B. RT

1. La RT preoperatoria puede usarse para disminuir el tamaño de los tumores en estadio III y IV que afectan el ano, recto, septo rectovaginal, o la uretra proximal, para mejorar su resecabilidad.
2. La RT ha demostrado que mejora la supervivencia y disminuye la recurrencia ganglionar cuando dos o más ganglios son positivos.
3. La RT postoperatoria puede utilizarse para reducir la recurrencia local cuando los tumores exceden de 4 cm, o hay márgenes quirúrgicos afectados.
4. La radiación externa a dosis de 5,000 cGy y el seguimiento posterior mediante biopsias puede considerarse en los tumores pequeños de localización anterior que afectan el clítoris, especialmente en mujeres jóvenes para prevenir la alteración psicosocial en relación con la cirugía.

- ⑤ Las pacientes con condiciones médicas que impiden la cirugía pueden tratarse con RT únicamente.
- C. Quimioterapia
 - ① La quimioterapia con 5-FU o cisplatino está siendo investigada como sensible a la radiación.
 - ② El tratamiento sistémico con agentes activos contra los carcinomas de células escamosas, como el cisplatino, metotrexato, ciclofosfamida, bleomicina y mitomicina C, puede utilizarse en la enfermedad metastásica, pero las respuestas parciales son pocas (10-15%) y, por lo general, duran sólo unos pocos meses.

Cáncer de ovario

I. Epidemiología y etiología

- A. Incidencia (véase Tabla 11-1). El cáncer de ovario es el cuarto cáncer visceral más frecuente en los Estados Unidos, y es el más letal de todos los cánceres ginecológicos, sin que se haya alcanzado un avance significativo en la supervivencia global durante los últimos treinta años. La edad media al diagnóstico es de 55 años.
- B. Factores de riesgo
 - ① Las tasas más altas de cáncer de ovario se registran en los países industrializados. Los factores etiológicos podrían ser físicos, químicos o dietéticos; p. ej., las mujeres japonesas que emigran a los Estados Unidos tienen un riesgo mayor de padecer cáncer ovárico que aquellas que permanecen en Japón. No se ha comprobado la existencia de carcinógenos específicos.
 - ② Menos de un 5% de los cánceres epiteliales tienen un patrón hereditario o familiar. Las pacientes con un mayor riesgo son aquellas con dos o más familiares de primer grado con historia documentada de cáncer ovárico epitelial. Las mujeres con historia personal de cáncer de mama o endometrio también tienen un riesgo aumentado de cáncer de ovario.
 - ③ La nuliparidad con «ovulación incesante» es un factor de riesgo.

II. Patología e historia natural

- A. Histología. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las neoplasias de ovario se muestra en la Tabla 11-5.
- B. Grado histológico. El porcentaje de células indiferenciadas presentes en el tejido determina el grado del tumor (según la definición de Broder).

Grado	Porcentaje de células indiferenciadas
G1	0-25
G2	25-50
G3	>50

Tabla 11-5. Histología de las neoplasias ováricas

A. Tumores epiteliales (frecuencia)	B. Tumores de células germinales
Cistoadenocarcinoma seroso (70%)	Disgerminoma
Cistadenocarcinoma mucinoso (20%)	Tumor del seno endodérmico
De células claras (mesonefoma) (4%)	Carcinoma embrionario
Carcinoma indiferenciado (4%)	Poliembrioma
Carcinoma endometriode (2%)	Coriocarcinoma
Tumor de Brenner	Teratoma
Tumor epitelial mixto	Mixto
Inclasificado	
C. Tumores del estroma y los cordones sexuales	D. Otros tumores
Tumor de células de Sertoli-Leydig	Tumor de células lipídicas
Tumor estromal de células de la granulosa	Gonadoblastoma
Gonadoblastoma	Tumores de tejidos blandos no específicos
Androblastoma	Inclasificado
Inclasificado	

C. Comportamiento biológico

- ① Tumores borderline, también llamados «tumores de bajo potencial maligno», tienden a aparecer en mujeres premenopáusicas, y permanecen confinados al ovario por largos períodos de tiempo. Pueden aparecer implantes metastásicos y algunos pueden crecer progresivamente, conduciendo a obstrucción intestinal y muerte.
- ② Otros subtipos histológicos se comportan de forma similar cuando se consideran el grado y el estadio. Incluso en estadios precoces, una exploración cuidadosa puede revelar la presencia de implantes subdiaphragmáticos y en el epiploon. La invasión de los órganos y las metástasis a distancia son mucho menos probables que la diseminación sobre superficies serosas. El potencial letal del cáncer de ovario está frecuentemente relacionado con el «encalonaamiento» de los órganos intrabdominales y la muerte se produce, con frecuencia, por obstrucción intestinal e inanición.
- D. Síndromes paraneoplásicos asociados
 - ① Los síndromes neurológicos son frecuentes. Las neuropatías periféricas, la demencia orgánica, el síndrome similar a la esclerosis lateral amiotrófica y la ataxia cerebelar son los más comunes.
 - ② Aparición de antituerpos peculiares que pueden causar dificultades al cruzar la sangre, y que puede corregirse con prednisona.
 - ③ Síndrome de Cushing.
 - ④ Hipercalecemia.
 - ⑤ Trombocitosis.

III. Diagnóstico

- A. Signos y síntomas. El cáncer precoz de ovario es típicamente asintomático. Los síntomas, cuando aparecen, son a menudo no específicos, e incluyen la presencia de reglas irregulares, en las mujeres premenopáusicas, el aumento de la frecuencia urinaria, el estreñimiento, el sangrado vaginal anormal, molestias abdominales, y distensión. Los hallazgos físicos incluyen ascitis y masas abdominales. Cualquier masa pélvica en una mujer que es menopáusica desde hace más de un año es sospechosa de ser un cáncer de ovario.
- B. Diagnóstico histológico. El diagnóstico requiere la biopsia del ovario, o de las otras masas abdominales sospechosas.
 - ① Masas anexiales
 - a. Las masas menores de 8 cm en las mujeres premenopáusicas son, más frecuentemente, quistes benignos. Las pacientes deben someterse a una exploración ecográfica para confirmar la naturaleza quística de la masa y recibir supresión con anticonceptivos orales durante dos meses. Las lesiones benignas suelen regresar.
 - b. Se necesita evaluación quirúrgica en las masas que son:
 - 1) Menores de 8 cm de diámetro y quísticas, pero que permanecen tras dos meses de observación en las mujeres premenopáusicas.
 - 2) Menores de 8 cm pero de aspecto sólido en la ecografía, en las mujeres premenopáusicas.
 - 3) Mayores de 8 cm en las mujeres premenopáusicas.
 - 4) De cualquier tamaño en las mujeres posmenopáusicas.
 - ② Las tomas de Papnicolau no son suficientemente sensibles para detectar el cáncer de ovario (sólo un 25%).
- C. Los marcadores tumorales serológicos (véase Cap. 1, Sec. III, D.5) útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento son el CA 125 y el CEA. La β -gonadotropina coriónica humana (β -HCG) y la α -fetoproteína (α -FP) son útiles en los tumores de células germinales. Ninguno de ellos es útil en el screening.
- D. Evaluación de la estadificación (véase Aspectos generales, Sec. II, B).
- IV. Sistema de estadificación y factores pronósticos
 - A. Sistema de estadificación y supervivencia a los cinco años en los tumores epiteliales (Tabla 11-6)
 - B. Factores pronósticos. La extensión, el estadio y el grado de la enfermedad son más importantes que el tipo histológico específico. La extensión a la cual el tumor puede ser quirúrgicamente reducido (*debulking*), también afecta el pronóstico.

Tabla 11-6. Sistema de estadificación y tasas de supervivencia a cinco años en los tumores epiteliales

Estadificación	Extensión (proporción de casos)	Supervivencia a cinco años (%)
I	Cáncer limitado al ovario (15%)	80
Ia	Limitado al ovario, sin ascitis	
Ib	Ambos ovarios afectados, sin ascitis	
Ic	Ia o Ib con ascitis o lavados peritoneales positivos	
II	Cáncer de uno o ambos ovarios con extensión limitada al tejido pélvico (15%)	60
IIa	Extensión al útero o trompas	
IIb	Extensión a otros tejidos pélvicos	
IIc	IIa o IIb con ascitis o lavados peritoneales positivos	
III	El cáncer afecta a uno o ambos ovarios, con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos. El tumor está limitado a la pelvis verdadera, pero histológicamente se comprueba la extensión a: intestino delgado o el epiploon (65%)	30
IIIa	Tumor macroscópicamente limitado a la pelvis verdadera con ganglios negativos, pero histológicamente se comprueba su extensión microscópica a las superficies peritoneales abdominales	
IIIb	Igual que IIIa, pero con implantes abdominales que no superan los dos cm de diámetro	
IIIc	Implantes abdominales mayores de 2 cm de diámetro y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos	
IV	Presencia de metástasis a distancia (incluyendo derrames pleurales con citología positiva y metástasis al parénquima hepático o a los ganglios periféricos superficiales [5%])	

V. **Prevención y detección precoz.** Las mujeres con una fuerte asociación familiar de cáncer epitelial de ovario tienen un riesgo aumentado al doble de padecer un cáncer de mama o de ovario, o una historia personal de cáncer de mama tienen también un riesgo aumentado al doble. Las mujeres con una mutación en *BRCA-1* o *BRCA-2* suponen del 5% al 10% de todas las pacientes con cáncer de ovario. El riesgo de padecer un cáncer de ovario es del 10% al 27% en estas mujeres. El riesgo en las mujeres con síndrome de Lynch tipo II (véase Tabla 9-2) es de dos a cuatro veces mayor que el de la población general.

En todos los grupos mencionados se debe hacer un consejo genético adecuado, y se debe considerar realizar una ooforectomía profiláctica cuando se han completado los deseos de descendencia. Se debe advertir a las mujeres que la ooforectomía profiláctica no ofrece protección absoluta debido a que en ocasiones aparecen carcinomas peritoneales tras la ooforectomía bilateral. El valor del CA-125 en el *screening* y de la ecografía transvaginal en estas mujeres no ha sido todavía claramente establecido.

VI. Tratamiento de los cánceres epiteliales de ovario (véase A en la Tabla 11-4)

A. Estadificación quirúrgica

- 1 El tumor ovárico debe extirparse íntacto, si es posible, y se envía para su análisis histológico. Si el tumor está confinado a la pelvis, se debe realizar una completa evaluación quirúrgica.
- 2 Cualquier fluido, especialmente si está presente en el fondo de saco, debe enviarse para su evaluación citológica. Si no hay líquido libre peritoneal, se

deben hacer lavados peritoneales con 50-100 ml de suero salino del fondo de saco, de los espacios paracólicos, y de debajo de cada hemidiafragma.

- 3 Se realiza una exploración sistemática de todas las superficies peritoneales y viscerales. Todas las áreas sospechosas, o con adherencias de las superficies peritoneales, deben biopsiarse.
- 4 Se hace un muestreo del diafragma mediante biopsia o raspado y preparación de una muestra citológica.
- 5 Se debe resear el epiploon del colon transversal (omentectomía infracólica).
- 6 A continuación se exploran las áreas retroperitoneales para evaluar los ganglios pélvicos y paraórticos. Todo ganglio que esté aumentado se envía para su análisis. Si el análisis por corte y congelación es negativo, se realiza una linfadenectomía pélvica convencional.

B. **Tumores *borderline*.** El tratamiento es la resección quirúrgica del tumor primario, sin que exista evidencia de que la radioterapia o la quimioterapia subsiguientes mejoren la supervivencia. Incluso en las pacientes con enfermedad multifocal la terapia adyuvante no tenga, probablemente, ningún valor. La quimioterapia puede utilizarse en pacientes con implantes invasivos.

C. Estadíos Ia y Ib, grado 1

- 1 Las mujeres premenopáusicas en esta categoría pueden, tras completar la estadificación quirúrgica, someterse a una ooforectomía unilateral para preservar la fertilidad. El seguimiento debe incluir exámenes pélvicos regulares y determinaciones de CA-125. Generalmente, se extirpan el otro ovario y el útero tras completar los deseos de descendencia.

Las mujeres posmenopáusicas, y aquellas sin deseos de descendencia deben someterse a una HTA/SOB.

D. **Estadíos Ia y Ib, grados 2 y 3 y estadio Ic, son tratados con HTA/SOB seguida de quimioterapia o radiación.**

- 1 La quimioterapia con displatino o displatino más paclitaxel durante tres a seis ciclos es la terapia recomendada en la mayoría de las pacientes (véase Sec. E:4 para las dosis). En las pacientes mayores puede ser preferible un tratamiento de quimioterapia con un agente único, con paclitaxel, carboplatino o melián durante cuatro a seis ciclos.

E. **La radiación con fósforo radiactivo intraperitoneal (P32) es una alternativa aceptable en las pacientes sin adherencias significativas.**

E. Estadíos II, III y IV

- 1 La cirugía con la exploración y extirpación de toda la enfermedad que sea posible es el tratamiento inicial que debe llevarse a cabo. La extirpación del tumor primario y toda la enfermedad metastásica posible se conoce como *cirugía citorreductora* o *debunking*. La realización de la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales parece que aumenta la supervivencia.

Terapia adyuvante y resultados del *debunking*

- a. Un *debunking* óptimo sin enfermedad residual macroscópica requiere tratamiento con seis ciclos de quimioterapia o radiación abdominal total.
- b. Un *debunking* óptimo con enfermedad macroscópica menor de 2 cm requiere tratamiento con seis ciclos de quimioterapia.
- c. Un *debunking* no óptimo debe seguirse de tres ciclos de quimioterapia y una nueva citorrducción en el intervalo si hay una respuesta parcial a la quimioterapia.

La laparotomía de *second-look*, que debe seguir a la terapia adyuvante si no hay evidencia clínica de enfermedad, proporciona una excelente información pronóstica. La decisión de realizar una laparotomía de *second-look* debe ser individualizada, sobre todo en las pacientes mayores que no están incluidas en un protocolo de investigación. La laparoscopia es una técnica alternativa menos invasiva, aunque la visibilidad puede estar más limitada.

Las determinaciones seriadas de CA-125 también deben realizarse. Unos niveles de CA-125 mayores a 35 U/ml están casi siempre asociados con hallazgos de enfermedad en las intervenciones de *second-look*. Si el CA-125 es negativo, no obstante, no es predictivo de que la laparotomía lo sea.

- a. Si no hay evidencia patológica de enfermedad en el *second-look*, las pacientes pueden ser observadas, o se les puede administrar quimioterapia de consolidación.
- b. Las lesiones microscópicas o macroscópicas menores de 5 mm tras una

segunda clorreducción, deben tratarse, a continuación, con quimioterapia intraperitoneal, posiblemente con radiación y quimioterapia adicional, utilizando nuevos agentes.

- c. Las lesiones residuales mayores de 5 mm tras una segunda clorreducción deben tratarse con protocolos experimentales o con cuidados paliativos.

4 Quimioterapia

- a. Los regímenes de combinación basados en el cisplatino han sido la base del tratamiento del cáncer avanzado de ovario. El carboplatino y paclitaxel (régimen CP) es, hoy día, el tratamiento preferido; el cisplatino puede ser sustituido por carboplatino. CP se administra cada tres semanas durante seis ciclos, como sigue:

Paclitaxel, 135-175 mg/m² (administrado antes del carboplatino o cisplatino).

Carboplatino, AUC 5 a 6 (o cisplatino, 75 mg/m²).

- b. El carboplatino tiene menos efectos secundarios gastrointestinales y renales que el cisplatino, pero su hematotoxicidad es mayor. Cuando el paclitaxel se administra a lo largo de tres horas se asocia con una mayor toxicidad neurológica y menor toxicidad hematológica que cuando se administra a lo largo de 24 horas.
- c. La quimioterapia con un agente oral único, metilán, se reserva para las pacientes que no puedan tolerar regímenes más tóxicos, o como terapia de segunda línea.

- 5 RT (radiación abdominal total). Parece que es útil en pacientes que no tienen enfermedad o ésta es microscópica, tras un *second-look*, una alternativa a la quimioterapia.

F. Terapia de rescate

- 1 Fármacos citotóxicos. Si la enfermedad reaparece tras 12 o más meses de haber completado el tratamiento primario, se pueden volver a emplear los fármacos originales (presumiblemente CP). Si la enfermedad progresa durante el tratamiento de primera línea, o reaparece tras un corto período después de finalizar el primer tratamiento, se deben utilizar otros fármacos. Los agentes quimioterápicos que pueden ser útiles tras el fallo de los de primera línea incluyen el etopósido oral (100 mg/día durante 14 días de un ciclo de 21 días), topotecán, gemtabina, vintorelbina (Navelbine), ifosfamida, hexametilamina y doxorubicina liposomal. No se ha demostrado que la combinación de estos fármacos sea más efectiva que los agentes únicos. Las tasas de respuesta oscilan entre el 15%-30%.

- 2 La quimioterapia a altas dosis con trasplante autólogo de células *stem* ha tenido unos resultados desalentadores en el tratamiento del cáncer de ovario. Los tratamientos con dosis más intensas no han mostrado mejores resultados que los esquemas intravenosos estándar.

3 Cirugía clorreductora secundaria

- a. Puede ser beneficiosa en pacientes que responden a la quimioterapia, en las que se encuentra enfermedad residual macroscópica en la laparotomía de *second-look*. De forma similar, esta cirugía puede ser beneficiosa en las pacientes que desarrollan un cáncer recurrente tras un intervalo libre de enfermedad después de haber alcanzado una respuesta completa, clínica o patológica. Este beneficio depende de la habilidad en lograr la clorreducción de los tumores hasta niveles microscópicos; en estas pacientes parece que está aumentada la supervivencia. La laparoscopia puede ser de ayuda en la selección de las pacientes candidatas a cirugía adicional.
- b. No es beneficiosa en las pacientes con enfermedad que no responde a la quimioterapia.

- 4 La cirugía paliativa puede ser considerada en pacientes que desarrollan una obstrucción intestinal y resistencia a la quimioterapia, pero que mantienen un aceptable estado general: lo que es, generalmente, algo difícil de indicar en la mayoría de las pacientes. El objetivo es conseguir una ingesta oral suficiente por parte de la paciente para mantener la hidratación y algo de alimentación oral en su domicilio. Si tiene éxito, esta técnica permite este alivio durante 3 a 6 meses. Por desgracia, las complicaciones y la tasa de mortalidad son altas, y

la tasa de éxitos baja. La paciente y su familia deben entender, con toda claridad, estas consideraciones antes de tomar la decisión oportuna.

- G. El seguimiento de la paciente tras intervenciones de *second-look* libres de enfermedad es clínico, ya que no existen métodos fiables de vigilancia. Se deben determinar periódicamente los niveles de CA-125, pero la TC y las ecografías han mostrado ser demasiado poco sensibles para la detección de la enfermedad recurrente precoz. La TC debe utilizarse en el seguimiento de las masas conocidas.

VII.

Tumores peritoneales mullerianos. La histología del mesotelio peritoneal es idéntica a la del epitelio germinal. El peritoneo puede transformarse en diferentes formas, benignas y malignas de epitelio mulleriano, que puede imitar a un adenocarcinoma papilar metastático. El síndrome es *neoplasia papilar peritoneal*.

- A. El mesotelioma quístico benigno es una proliferación benigna quística del epitelio peritoneal a lo largo de toda la cavidad peritoneal. Es frecuente la recurrencia local tras la cirugía, pero no es letal.

- B. Los tumores peritoneales mullerianos malignos recuerdan al carcinoma epitelial de ovario avanzado, y se presentan como implantes por toda la cavidad peritoneal (incluyendo las superficies ováricas). El tratamiento actual es el mismo que el del estadio III del carcinoma epitelial de ovario.

VIII.

Tumores de células germinales (véase B en Tabla 11-5)

- A. Epidemiología. Los tumores de células germinales suponen del 20% al 25% de todas las neoplasias ováricas, pero sólo un 3% de estos tumores son malignos. Estas neoplasias constituyen menos del 5% de todos los cánceres ováricos en los países occidentales, pero suponen más del 15% en los países africanos y asiáticos.

- Los tumores de células germinales son el 70% de las neoplasias ováricas en las primeras dos décadas de la vida; en estas edades, un tercio de ellos son malignos.
- B. Signos y síntomas. Estos tumores crecen rápidamente y a menudo se presentan con dolor pélvico subagudo, sensación de presión, e irregularidad menstrual. Los síntomas agudos debidos a torsión o rotura aneal se suelen confundir con apendicitis aguda. Las masas anexiales mayores de 2 cm en niñas antes de la menarquía en mujeres premenopáusicas son sospechosas, requiriendo, por lo general, investigación quirúrgica.

- C. Diagnóstico. En las mujeres jóvenes se obtienen los valores de α -FP y β -HCG en el suero, junto con las determinaciones hematológicas habituales. Se debe obtener un cariotipo debido a la tendencia de estos tumores a originarse de gónadas disgenéticas. Es esencial la radiografía de tórax, ya que estos tumores pueden metastatizar a los pulmones o al mediastino.

D. Tipos tumorales

1) Disgerminoma

- a. Historia natural. Los disgerminomas son los tumores de células germinales más comunes, y representan más del 10% de los cánceres de ovario en pacientes menores de 20 años de edad. El 75% de los disgerminomas aparecen entre los 10 y los 30 años de edad. Aproximadamente un 5% se encuentran en gónadas disgenéticas. En tres cuartas partes de los casos aparecen en estado I y en un 10% a un 15% de los casos son bilaterales. Al contrario que otras neoplasias ováricas, el disgerminoma se disemina a menudo, de forma precoz, por vía linfática, más que por las superficies peritoneales.

- b. El tratamiento es primariamente quirúrgico: la intervención mínima eficaz es la ooforectomía unilateral y completar la estadificación quirúrgica. La posibilidad de recurrencia en el otro ovario es del 5% al 10% en los dos siguientes años, pero estas lesiones son sensibles a la quimioterapia. Cuando la preservación de la fertilidad es importante, se pueden conservar el útero y el ovario contralateral, incluso en presencia de enfermedad metastásica. Si la fertilidad no es importante, se realiza una HT/ASOB. Si se encuentra un cromosoma Y en el cariotipo, se deben extirpar ambos ovarios, pero se puede conservar el útero.

- 1) La quimioterapia es el tratamiento adyuvante de elección en la enfermedad metastásica. La mayoría de los regímenes utilizan una combinación de bleomicina, etopósido y cisplatino (régimen BEP). Las dosis de BEP son las siguientes:

Bleomicina 15 U/m² por semana durante cinco semanas, luego en el día 1 del cuarto ciclo.
Etoposido, 100 mg/m² por día durante cinco días cada tres semanas.
Cisplatino, 20 mg/m² por día, durante cinco días, c 100 mg/m² en el día 1, cada tres semanas.

- 2) RT. Si la fertilidad no es importante, la enfermedad metastásica se puede tratar con radiación, pues estos tumores son muy sensibles a ella.
- c. Pronóstico. La tasa de supervivencia a cinco años para pacientes con estadio Ia de la enfermedad es superior al 95% cuando la enfermedad se trata con ooforectomía unilateral solamente.

La recurrencia es más probable en pacientes con lesiones superiores a 10-15 cm de diámetro, edad inferior a 20 años, e histología anaplásica. Las pacientes con enfermedad avanzada tratadas con cirugía seguida de quimioterapia con BEP tienen una supervivencia a cinco años del 85% al 90%.

2) Teratoma inmaduro

- a. Historia natural. Los teratomas inmaduros puros suponen menos del 1% de todos los cánceres de ovario, pero son el segundo tumor de células germinales más frecuente. Constituyen del 10% al 20% de las neoplasias ováricas en pacientes menores de 20 años de edad, y suponen el 30% de las muertes por cáncer de ovario en este grupo. No se encuentran marcadores tumorales serológicos (β -HCG, α -FP), a menos que el tumor sea de tipo mixto. El sitio más frecuente de diseminación es el peritoneo; la diseminación hematogena es rara y aparece tardíamente.
- b. Tratamiento. En las mujeres premenopáusicas en las que la lesión está confinada a un ovario se realiza una ooforectomía unilateral y una estadificación quirúrgica. En las mujeres posmenopáusicas se realiza una HTASOB. En las pacientes con tumores en estadio Ia, de grado 1, no se requiere terapia adyuvante. En el estadio Ia de grados 2 ó 3 o en estadios superiores con enfermedad macroscópica residual se debe usar quimioterapia adyuvante con BEP. La quimioterapia está indicada también en pacientes con ascitis, independientemente del grado tumoral. La RT se reserva para pacientes con enfermedad localizada tras la quimioterapia. La laparotomía de second-look se reserva, mejor, para las pacientes con alto riesgo de fracaso del tratamiento (esto es, aquellas con enfermedad macroscópica al inicio de la quimioterapia), ya que no existen marcadores tumorales para esta enfermedad.

- c. Pronóstico. El hallazgo pronóstico más importante en el teratoma inmaduro es el grado histológico. Las tasas de supervivencia a cinco años son 82%, 62% y 30% para pacientes con grados 1, 2 y 3, respectivamente. Las pacientes cuyas lesiones no puedan ser resecadas por completo antes de la quimioterapia tienen una tasa de supervivencia a cinco años de sólo el 50%, al comparadas con el 94% que tienen aquellas en las que se resecó por completo la enfermedad.

- 3) Los tumores del seno endodérmico, o carcinomas yolk sac son raros. La edad media en el momento del diagnóstico son 18 años. El dolor abdominal o pélvico es el síntoma de presentación más frecuente. La mayoría de estas lesiones secretan α -FP y los niveles séricos son útiles en la monitorización de la respuesta al tratamiento. El tratamiento consiste en la estadificación quirúrgica, ooforectomía unilateral, y análisis patológico por corte y congelación. A todas las pacientes se administra quimioterapia adyuvante o terapéutica. Parece que la combinación de cisplatino, vinblastina y bleomicina (PVB, véase Apéndice A1, Cáncer testicular) es la más efectiva. Se ha desarrollado un régimen con siete fármacos para los tumores de células germinales de alto riesgo de cualquier tipo histológico, que puede usarse en pacientes con enfermedad metastásica masiva o con metástasis cerebrales o hepáticas.

- 4) El carcinoma embrionario es un tumor extremadamente raro que aparece en mujeres jóvenes a una edad media de 14 años. Estos tumores pueden secretar estrógenos, produciendo síntomas de pseudopubertad precoz, o sangrado irregular. Dos tercios están confinados al ovario en el momento de la presentación y secretan con frecuencia α -FP y β -HCG, que son útiles para ver la res-

puesta a la terapia. El tratamiento es la ooforectomía uni o bilateral, seguida de quimioterapia con BEP.

- 5) El coriocarcinoma de ovario es extremadamente raro; la mayoría de las pacientes son menores de 20 años de edad. La β -HCG suele ser un marcador tumoral útil. El 50% de las pacientes antes de la menarquía presentan precocidad isosexual. El pronóstico suele ser malo, pero se han comunicado respuestas completas con la combinación de metotrexato, actinomicina D y ciclofosfamida (Cytoxan; régimen MAC III, véase Neoplasia trofoblástica gestacional, Sec. VI.B.3.b).

- 6) Los tumores mixtos de células germinales tienen, comúnmente, un componente de disgerminoma, o de tumor del seno endodérmico. La secreción de α -FP, o de β -HCG depende de los componentes encontrados. Las lesiones deben tratarse con ooforectomía unilateral y quimioterapia con BEP. Puede estar indicada una laparotomía de second-look cuando hay enfermedad macroscópica presente al inicio de la quimioterapia para determinar la respuesta a la misma de los componentes que no producen marcadores tumorales.

X.

Tumores del estroma y cordones sexuales (véase C en Tabla 11-5). Suponen del 5% al 8% de todos los cánceres de ovario. La mayoría de los tumores son una combinación de tipos celulares derivados de los cordones sexuales y del estroma o mesénquima ovárico.

- A. Tumores estromales de células de la granulosa, incluyen los tumores de células de la granulosa, tecomas y fibromas. Los tecomas y fibromas rara vez son malignos, en cuyo caso se llaman *fibrosarcomas*. Los tumores de células de la granulosa son neoplasias de bajo grado, secretoras de estrógenos, que se observan en mujeres de todas las edades. Aparece cáncer endometrial junto con un tumor de células de la granulosa en un 5% de los casos; y de un 25% a un 50% de los mismos están asociados con hiperplasia endometrial. La inhibina, que puede ser secretada por algunos tumores de la granulosa, puede ser un marcador tumoral útil. La cirugía por sí sola suele ser suficiente, y la radiación y la quimioterapia se reservan para mujeres con enfermedad recurrente o metastásica. Los tumores de células de la granulosa tienen una tasa de supervivencia a 10 años de aproximadamente un 90%. La pleiotía del ADN se correlaciona con la supervivencia.
- B. Los tumores de Sertoli-Leydig tienen un pico de incidencia entre la tercera y cuarta décadas. Estas lesiones, muy raras, suelen ser neoplasias de bajo grado. La mayoría producen andrógenos, observándose virilización en el 70%-85% de las pacientes. El tratamiento habitual es la salpingo-ooforectomía unilateral, con evaluación del ovario contralateral. La HTASOB es el tratamiento apropiado en las pacientes más mayores. Todavía no se ha probado la utilidad de la radiación o la quimioterapia.

X.

Otros tumores (véase D en Tabla 11-5)

- A. El tumor de células lipídicas es extremadamente raro; sólo hay un poco más de 100 casos registrados. Se piensa que se originan de restos de la corteza adrenal cercanos al ovario. La mayoría son virilizantes y son tumores benignos, o de bajo grado. El tratamiento es la extirpación quirúrgica.
- B. Los sarcomas del ovario son también extremadamente raros y la mayoría aparecen en mujeres posmenopáusicas. Son lesiones agresivas que no tienen un tratamiento efectivo. La mayoría de las pacientes muere en un plazo de dos años.
- C. El linfoma puede afectar los ovarios, generalmente de forma bilateral, especialmente el linfoma de Burkitt. Se debe consultar con un hematólogo-oncólogo cuando se encuentra un linfoma ovárico en el transcurso de la intervención quirúrgica para determinar la necesidad de realizar una estadificación quirúrgica. El tratamiento es similar al de los linfomas de cualquier otra localización.

XI.

Problemas clínicos especiales.

- A. El pseudomixoma peritoneal aparece en el marco clínico de un cistadenocarcinoma mucinoso o un adenoma mucinoso «benigno». El peritoneo aparece relleno por un material parecido a la gelatina que comprime el intestino y produce una distensión abdominal dolorosa. La RT y la quimioterapia pueden impedir la producción celular del material mucoso, pero suelen tener un pequeño efecto directo sobre el tumor. La extirpación quirúrgica periódica puede ser la única forma de aliviar los

signomas abdominales. Se piensa que estas lesiones están asociadas, típicamente, con los adenocarcinomas mucinosos del apéndice.

B. Complicaciones obstructivas.

30. II. La obstrucción rectal o urinaria o la dispareunia en pacientes con cánceres pélvicos avanzados puede responder a la quimioterapia sistémica o a la irradiación local (véase Aspectos generales, Sec. IV). Nosotros preferimos utilizar la quimioterapia primero y conservar la flexibilidad de utilizar agentes citotóxicos adicionales más tarde en el curso del tratamiento.

C. Embarazo y cáncer de ovario (véase Cap. 26).

Rara vez se complica un embarazo por la aparición de un cáncer de ovario. Todas las embarazadas presentan quistes lúteos, que suelen ser menores de 5 ó 6 cm de diámetro. Las masas que son mayores, o que continúan creciendo durante varias semanas de observación, deben ser examinadas mediante laparoscopia a las 16 semanas de gestación. El tratamiento de las embarazadas con un cáncer de ovario es el mismo que el de las pacientes no embarazadas que desean mantener su fertilidad.

D. Los cánceres de las trompas de Falopio suponen un 0,3% de todos los cánceres del tracto genital femenino. Se observan más frecuentemente en la quinta y sexta décadas. La triada clásica de síntomas es una secreción vaginal llamativa y acuesa, dolor pélvico, y presencia de una masa pélvica; no obstante, esta triada se ve en menos de un 15% de las pacientes. Los hallazgos histológicos, evaluación y tratamiento son similares a los del cáncer de ovario.

Neoplasia trofoblástica gestacional

I. Epidemiología y etiología. El coriocarcinoma gestacional supone menos de un 1% de las neoplasias en la mujer. Su etiología es desconocida, pero ciertos factores de riesgo y su relación con la mola hidatidiforme están bien documentados.

A. Mola hidatidiforme

1 La mola hidatidiforme surge en, aproximadamente, 12.000 embarazos en Norteamérica y Europa. La incidencia es de 5 a 10 veces mayor en Asia, Hispanoamérica y otros países.

2 Otros factores asociados con la aparición de mola hidatidiforme incluyen:

- Pacientes con un embarazo molar previo.
- Pacientes en los extremos de la edad reproductiva.
- Presencia de gestación gemelar.

B. Transformación maligna. Aproximadamente de un 10% a un 20% de los embarazos molares desarrollan una neoplasia trofoblástica maligna; dos tercios de los casos son molas localmente invasivas (*coriocarcinoma destruens*) y un tercio son coriocarcinomas. Por lo tanto, el coriocarcinoma aparece en un 3% a un 5% de las molas. No obstante, sólo un 50% de los casos de coriocarcinoma tienen el antecedente de una mola hidatidiforme; el 25% siguen a un embarazo que ha terminado en aborto; el 20% a un parto de un feto viable, y el 5% a un embarazo ectópico. El riesgo de padecer un coriocarcinoma es cinco veces mayor en un embarazo ectópico que en una gestación intrauterina.

II. Patología e historia natural

A. Patología. La placenta está compuesta de tejido mesenquimal con vasos sanguíneos (las vellosidades) y un epitelio de recubrimiento (el trofoblasto). La mola hidatidiforme resulta de una degeneración hidrópica en forma de uvas, fácilmente reconocible, de las vellosidades (que puede estar asociada, o no, con cambios en el trofoblasto). El coriocarcinoma resulta de la transformación maligna del trofoblasto, y se caracteriza por la ausencia de vellosidades. Una fina línea separa la enfermedad benigna de la maligna. No obstante, la histología no es el hallazgo crítico de estas alteraciones, es el curso clínico el que determina si el crecimiento es benigno o maligno. Ocasionalmente, el crecimiento maligno no se hace clínicamente evidente hasta años después del último embarazo.

B. Diseminación. Estos tumores se diseminan localmente hacia la vagina y órganos pélvicos. El coriocarcinoma se propaga rápida y extensamente a través del torrente sanguíneo, siendo el pulmón y el hígado los sitios más frecuentes de aparición de metástasis a distancia.

III. Diagnóstico

A. Los síntomas de un embarazo molar o de una enfermedad trofoblástica maligna son:

- Sangrado vaginal durante el embarazo (casi todos los casos de embarazo molar o enfermedad trofoblástica maligna producen sangrado).
- Hipertensión gravídica.
- Salida de material en forma de uvas por el cuello del útero.
- Sudoración, taquicardia, pérdida de peso y nerviosismo como resultado de un hipertiroidismo paraneoplásico (véase Sec. VII A).
- Síntomas pulmonares por la presencia de metástasis.
- Dolor en el cuadrante superior derecho, o ictericia, como consecuencia de las metástasis hepáticas.
- Cualquier anomalía neurológica por las metástasis cerebrales.

B. Hallazgos físicos

- El útero suele estar, aunque no es así siempre, aumentado por encima del tamaño esperado para la duración del embarazo.
- Los ruidos cardíacos fetales están ausentes (la coexistencia de un feto viable y una mola parcial es un suceso raro).
- La paciente desarrolla signos de toxemia gestacional (hipertensión, alteraciones reñinarias, ganancia súbita de peso, proteinuria o edemas periféricos). Si estos signos aparecen en el primer o el segundo trimestres, la sospecha de que exista una mola es muy fuerte.

C. Estudios preliminares de laboratorio

- Recuento hematológico, de plaquetas, niveles de fosfatasa alcalina, pruebas de función hepática.
- La producción de β -HCG es máxima en el embarazo precoz, decreciendo posteriormente. Los valores normales de HCG en el embarazo dependen del método utilizado por el laboratorio. La HCG está elevada en todas las pacientes con coriocarcinoma, y la concentración sérica refleja directamente el volumen tumoral. La vida media de la HCG sérica es de 18 a 24 horas.

D. Estudios diagnósticos especiales

- La ecografía uterina y el estudio Doppler no muestran evidencia de presencia de partes fetales o del líquido fetal en las enfermedades trofoblásticas. Si estos exámenes no muestran la presencia de un feto, se obtienen radiografías de los órganos pélvicos como confirmación.
- Se debe obtener una radiografía de tórax en las pacientes con un embarazo molar. Se utilizan radionúclidos y estudios con TC para detectar metástasis cerebrales, hepáticas o abdominales de otra localización. Estos estudios, así como las radiografías del abdomen y pelvis deben evitarse hasta que se compruebe la ausencia de un feto.
- Estudios tiroideos (concentración sérica de T4 y captación de resina-¹²⁵I-yodo-rosina) en pacientes con evidencia clínica de hipertiroidismo.

IV.

Sistema de estadificación y factores pronósticos. Todavía no se ha establecido un sistema de estadificación en el coriocarcinoma. Un sistema utilizado en algunos centros divide a las pacientes en grupos de alto y bajo riesgo.

A. Las pacientes de bajo riesgo tienen una esperanza de supervivencia a cinco años de casi el 100%. Estas pacientes tienen:

- Una historia sugestiva de metástasis menor de cuatro meses de duración.
- Un título de HCG en suero menor a 50 mIU/ml.
- No evidencia de metástasis hepáticas o del sistema nervioso central.

B. Las pacientes de alto riesgo tienen una esperanza de vida a cinco años del 50%. Estas pacientes tienen:

- Una historia de enfermedad metastásica superior a cuatro meses de duración.
- Un título sérico de HCG mayor de 50 mIU/ml.
- Metástasis hepáticas o cerebrales.
- Enfermedad de aparición tras un embarazo a término.
- Fallo de la quimioterapia.

V. Prevención y detección precoz. La detección precoz depende de una cuidadosa atención a los signos y síntomas de enfermedad trofoblástica en las mujeres embarazadas y en el posparto.

- A. **Enfermedad precoz** significa que se trata de un embarazo molar sin evidencia de metástasis a distancia por la historia, exploración física, análisis, y estudios de imagen.
1. **Cirugía.** El legrado molar es extraído mediante legrado por succión mientras se administra oxitocina, y a continuación, mediante legrado con legas. En las mujeres mayores de 40 años se recomienda la histerectomía. En el 80% de las pacientes tratadas con cirugía se consigue la desaparición de la HCG en una plazo de 8 semanas; virtualmente, todas ellas se consideran curadas. Se realiza el seguimiento con análisis semanales de HCG.
2. **La RT no tiene papel en la enfermedad precoz.**
3. **Quimioterapia.** Tras el tratamiento quirúrgico de un embarazo molar sin sospecha de enfermedad metastásica se obtienen títulos semanales de HCG. Se inicia la quimioterapia si se realiza el diagnóstico histológico de coriocarcinoma, si los títulos de HCG aumentan (durante dos semanas), si se estabilizan (durante tres semanas), si se comprueba la existencia de enfermedad metastásica, o si se vuelven a elevar los títulos, sin otra explicación tras alcanzar el cero. Si los títulos continúan disminuyendo, no suele emprenderse el tratamiento; en el pasado, el tratamiento se empezaba tras un número predeterminado de semanas.

B. Enfermedad avanzada

1. La cirugía se utiliza para evacuar o extirpar el útero según las mismas indicaciones trazadas en la enfermedad precoz (véase Sec. A. 1).
2. La RT está claramente indicada en el tratamiento primario de las pacientes con metástasis hepáticas o cerebrales, en combinación con la quimioterapia.
3. La quimioterapia es la base del tratamiento de la enfermedad trofoblástica metastásica. Todas las pacientes deben haber sido sometidas a la evaluación descrita en las secciones III C, III D y IV.
 - a. **Las pacientes de bajo riesgo** se tratan con metotrexato o actinomicina D como las pacientes en estadios precoces. En las pacientes que no respondan a uno de estos agentes se cambia a la droga alternativa.
 - b. **Las pacientes de alto riesgo** son tratadas con regímenes combinados de quimioterapia, como el EMA-CO o el EMA-CE (descritos a continuación). Se administra RT si el hígado o el cerebro están afectados por metástasis. Los esquemas de dosificación son los siguientes (no se deben alargar los intervalos entre ciclos a no ser que exista una buena razón).
 - 1) El EMA-CO se administra en ciclos de 14 días.
 - Etopósido, 100 mg/m² i.v. en los días 1 y 2.
 - Metotrexato, 100 mg/m² i.v. en bolo, seguidos de 200 mg/m² en infusión i.v. continua durante 12 horas en el día 1; leucovorina, 15 mg v.o. o i.m. cada 12 horas (cuatro dosis), comenzando 24 horas después del inicio del metotrexato.
 - Actinomicina D, 0,5 mg (no por m²) en bolo i.v. en los días 1 y 2.
 - Ciclofosfamida, 600 mg/m² i.v. el día 8.
 - Vincristina (Oncovin) 1,0 mg/m² i.v. en bolo en el día 8 (dosis máxima, 2 mg).
 - 2) El EMA-CE se administra en ciclos de 14 días.
 - Etopósido, 100 mg/m² i.v. en los días 1 y 2.
 - Metotrexato, 100 mg/m² i.v. en bolo, seguidos de 1.000 mg/m² en infusión i.v. continua durante 12 horas en el día 1; leucovorina, 30 mg v.o. o i.m. cada 12 horas (seis dosis), comenzando 32 horas después del inicio del metotrexato.

- A. **Puede aparecer tirotoxicosis, e incluso «tormenta tiroidea»** debido a la estimulación por el efecto estimulante de la tiroidea de las altas concentraciones de HCG. En el coriocarcinoma aparece evidencia clínica de hipertiroidismo en presencia de metástasis diseminadas, y se asocia con un mal pronóstico. La confirmación del laboratorio requiere la demostración de niveles séricos de T4 y captación de resina-tiroidina compatibles con hipertiroidismo. Si los síntomas son leves, se pueden usar el propiltiouracilo o el metimazol. En los casos severos se administra a las pacientes propandiol y solución de Lugol.
- B. **La aparición de un coriocarcinoma largo tiempo después del último embarazo, o incluso de una histerectomía, es posible.** Este proceso sirve para enfatizar que el diagnóstico histológico es necesario en el cáncer metastásico cuando el tumor primario no es evidente. El diagnóstico de un coriocarcinoma puede conducir a la administración de una terapia que puede salvar la vida.
- C. **Embarazos subsiguientes.** Las mujeres con una historia de enfermedad trofoblástica pueden tener embarazos normales después del tratamiento con éxito del cáncer.

VII. Problemas clínicos especiales

Bibliografía

- Berek JS, Hacker NF, eds. *Practical Gynecologic Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Cáncer del cérvix uterino**
- Morris M, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1137, 1999.
- Peters WA III, et al. Cisplatin, 5-fluorouracil, plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: report of a phase III intergroup study. *Gynecol Oncol* 1999;443 (Abstract 1).
- Rose PG, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144.
- Sedlis A, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177.
- Cáncer del cuerpo uterino**
- Ackerman J, et al. Endometrial carcinoma: relative effectiveness of adjuvant radiation vs therapy reserved for relapse. *Gynecol Oncol* 1996;60:177.
- Carey MS, et al. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1995;57:138.
- Fanning J, et al. Prospective evaluation of the morbidity of complete lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:270.